

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/42, 31/33</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/24350 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. August 1996 (15.08.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/00257 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 1996 (09.02.96) (30) Prioritätsdaten: 195 05 516.0 10. Februar 1995 (10.02.95) DE (71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder: GRAF, Hermann; Olwenstrasse 62, D-13465 Berlin (DE). WACHTEL, Helmut; Suarezstrasse 72, D-14057 Berlin (DE). SCHNEIDER, Herbert; Duisburger Strasse 20, D-10707 Berlin (DE). FAULDS, Daryl; 136 Reed Boulevard, Mill Valley, CA (US). PEREZ, Daniel; 215 McAllister Avenue, Kentfield, CA 94904 (US). DINTER, Harald; 80 De La Guerra, San Rafael, CA 94903 (US).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, SK, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR TUMOUR NECROSIS FACTOR (TNF) INHIBITION

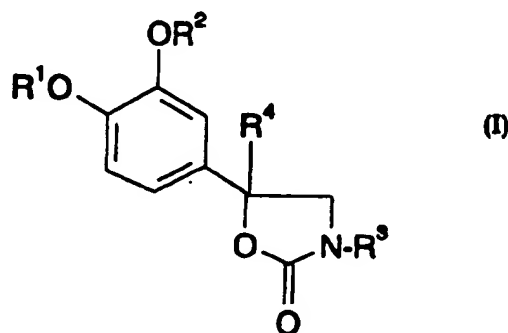
(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE ZUR TNF-INHIBITION

(57) Abstract

The disclosure concerns the use of compounds of formula I for treating conditions associated with tumour necrosis factor (TNF).

(57) Zusammenfassung

Es wird die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von TNF-vermittelten Erkrankungen beschrieben.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

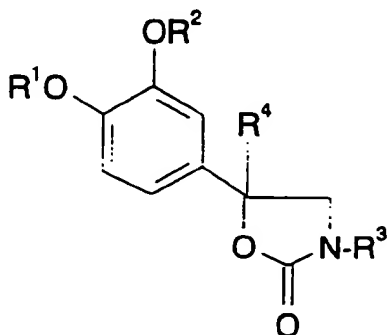
Pharmazeutische Präparate zur TNF-Inhibition

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, die durch Aktivierung des Tumornekrosefactors (TNF) vermittelt werden.

Die Verbindungen der Formel I werden beispielsweise in USP-4.186.129 und WO 8602268 beschrieben. Aus diesen Patentschriften ist bekannt, daß die Verbindungen der Formel I phosphodiesterasehemmende Wirksamkeit besitzen und zentral-depressive, antidopaminerge, antinoziceptive und antikonvulsive Wirksamkeit aufweisen und zur lokalen Behandlung von Entzündungen geeignet sind. Ferner ist aus USP-4.824.838 bekannt, daß Verbindungen der Formel I als Antidepressiva verwendet werden können.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I die TNF Produktion inhibieren und daher zur Behandlung von Krankheiten, die über die Aktivierung von TNF vermittelt werden, verwendet werden können.

Erfindungsgemäß geeignet sind die razemischen und optisch aktiven Verbindungen der Formel I



worin

R^1 C₁₋₄-Alkyl,

R^2 C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₇-Alkynyl, ein Heterocyclus oder C₁₋₆-Alkyl, das mit einem oder mehreren Halogenen, Hydroxy, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder einer gegebenenfalls mit C₁₋₄-Alkyl substituierten Aminogruppe substituiert ist,

R^3 Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Acyl, Aryl, Aralkyl, Aryl substituiert mit 1 oder 2 Methylgruppen und

R^4 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren enthalten und umfassen auch die racemisch diastereomeren Gemische sowie die einzelnen optischen Isomeren.

Alkyl bedeutet jeweils geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, 2-Methyl-butyl, 2,2-Dimethylpropyl und Hexyl. Alkylreste mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen sind als bevorzugt zu betrachten.

Alkenyl bedeutet beispielsweise 1-Propenyl, 2-Propenyl oder 3-Methyl-2-propenyl und Alkinyl beispielsweise Propargyl.

Unter Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen, insbesondere C_{3-5} -Cycloalkyle.

Aryl oder Aralkyl bedeuten jeweils einen aromatischen Ring oder ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder Naphthyl. Als bevorzugt ist ein Monocyclus zu betrachten.

Unter Acyl sind aliphatische und aromatische Carbonsäuren zu verstehen wie beispielsweise C_{1-6} -Alkanoyl, Benzoyl.

Der Ausdruck "Heterocyclus" umfaßt einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom wie beispielsweise 2- oder 3-Tetrahydropyranyl, 2- oder 3-Tetrahydrofuranyl, 2- oder 3-Tetrahydrothienyl, Dihydropyranyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl sowie N-Alkyl-Pyrrolidinyl und N-Alkyl-Piperidinyl worin der Alkylrest 1-4 Kohlenstoffatome enthält, vorzugsweise Tetrahydrofuranyl.

Unter Halogen ist Chlor, Fluor, Brom und Jod zu verstehen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R^1 Methyl und R^3 Wasserstoff bedeutet. Besonders geeignet sind Verbindungen, worin R^4 Wasserstoff

oder Methyl und R^2 Alkyl oder Cycloalkyl bedeuten, wobei insbesondere R^4 in der Bedeutung CH_3 bevorzugt ist.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I, deren Isomere und Gemische derselben erfolgt nach an sich bekannten Methoden, die beispielsweise in dem vorne genannten Stand der Technik beschrieben sind.

Unter Krankheiten, die durch TNF vermittelt werden, sind sowohl Krankheiten zu verstehen, die durch Produktion von TNF ausgelöst werden wie auch Krankheiten, bei denen durch TNF andere Cytokine wie beispielsweise Il-1 oder Il-6 beeinflusst werden.

Unter TNF ist sowohl TNF- α als auch TNF- β zu verstehen, die beide durch die Verbindungen der Formel I antagonisiert werden. Bevorzugt wird TNF- α inhibiert.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, das zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen in Lebewesen verwendet wird, die durch Stimulation von TNF ausgelöst werden. Als Erkrankungen, die durch excessive oder unregulierte TNF-Stimulation beeinflusst werden sind beispielsweise allergische und inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, pulmonare Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen und Knochenresorptionserkrankungen bekannt wie Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Gicht, Sepsis, septischer Schock, Endotoxin-Schock, Gramnegative Sepsis, Toxisches Schocksyndrom, ARDS (Akutes Atemnotsyndrom), Pulmonare Sarkoidose, Asthma, Silikose, Kachexie, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Osteoporose, Organschädigung nach Reperfusion, inflammatorische Erkrankungen des ZNS wie Cerebrale Malaria, Multiple Sklerosis, Panencephalitis, Infektionserkrankungen wie AIDS, Rinderwahnsinn, inflammatorische Erkrankungen der Haut wie Urticaria, Psoriasis, Atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Lupus Erythematosus sowie Diabetes Insipidus, Neuroprotection z.B. bei Morbus Parkinson, Demenz beispielsweise nach Multiinfarkten und Schlaganfall.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I in den genannten Indikationen kann durch entsprechende übliche pharmakologische Tests gezeigt werden.

Die Mittel werden nach üblichen Verfahren hergestellt, indem man den Wirkstoff mit geeigneten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen in die Form eines pharmazeutischen Präparates bringt, das für die enterale oder parenterale Applikation geeignet ist. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin

eingesetzt werden. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan intramuskulär bzw. intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder topisch oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z. B. Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchezucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw.. Gegebenenfalls können darüberhinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

Als Trägersysteme können auch grenzflächennahe Hilfsstoffe wie Salze, Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide und deren Mischungen sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie z. B. Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie z. B. als Saft, dem gegebenenfalls Süßstoff beigefügt wird.

Die Verbindungen der Formel I werden in Dosierungen angewendet, die ausreichend sind, die TNF-Produktion auf normale oder geringere Werte herabzusetzen.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5 - 50 mg, vorzugsweise 0,1- 5 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispielsweise an Tieren gezeigt werden, die an experimenteller allergischer Encephalomyelitis leiden (EAE), einer Erkrankung des ZNS, die durch T-Lymphocyten hervorgerufen wird. Die Erkrankung

kann an Nagetieren und Primaten durch Immunisierung ausgelöst werden und ähnelt histopathologisch und symptomatisch den Krankheitszuständen beim Menschen. Der Krankheitsverlauf kann mit Hilfe der Kernspintomographie verfolgt werden.

Makrophagen und Mikrogliazellen, welche Makrophagenfunktionen im Gehirn ausüben, vermitteln die Freisetzung von $\text{TNF-}\alpha$ während experimenteller allergischer Encephalomyelitis (EAE). Werden Makrophagen stimuliert beispielsweise durch Lipopolysaccharid (LPS), erfolgt eine Sekretion von $\text{TNF-}\alpha$ in vitro und in vivo innerhalb von Stunden.

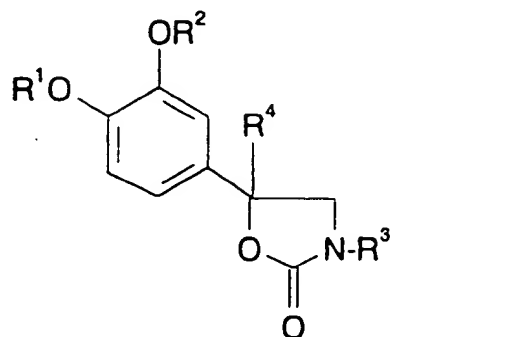
Eine murine Makrophagen Zell-Linie (RAW 264) wurde 30 Minuten preinkubiert in Gegenwart und in Abwesenheit von verschiedenen Konzentrationen von PDE-IV-Inhibitoren und anschließend mit LPS (10 ng/ml) stimuliert. 18 Stunden nach Stimulation wurde das Kulturmedium entfernt und die $\text{TNF-}\alpha$ -Freisetzung mit einem spezifischen Elisa-Test gemessen.

Der Test ist von verschiedenen Firmen erhältlich, unter anderem von der Firma British Biotechnology, Genzyme, und wird durchgeführt, wie es vom Hersteller beschrieben wird.

5-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon inhibierte die LPS-induzierte $\text{TNF-}\alpha$ -Freisetzung durch RAW-Zellen mit $\text{IC}_{50} = 0,50 \text{ } (\mu\text{M})$.

Patentansprüche

1.) Verwendung von optisch aktiven oder racemischen Verbindungen der Formel I



worin

R^1 C₁₋₄-Alkyl,

R^2 C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₇-Alkynyl, ein Heterocyclus oder C₁₋₆-Alkyl, das mit einem oder mehreren Halogenen, Hydroxy, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder einer gegebenenfalls mit C₁₋₄-Alkyl substituierten Aminogruppe substituiert ist,

R^3 Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Acyl, Aryl, Aralkyl, Aryl substituiert mit 1 oder 2 Methylgruppen und

R^4 Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Aktivierung des Tumornekrosefaktors vermittelt werden.

2.) Verwendung von 5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon gemäß Anspruch 1.

3.) Verwendung von 5-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon gemäß Anspruch 1.

4.) Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des ZNS.

- 5.) Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Multipler Sklerose.
- 6.) Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen.
- 7.) Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Knochenresorptionserkrankungen.
- 8.) Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung pulmonarer Erkrankungen.
- 9.) Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung inflammatorischer Erkrankungen der Haut
- 10.) Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: National Application No

PL 1/DE 96/00257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/42 A61K31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,A,34 38 839 (SCHERING A G) 24 April 1986 see the whole document ---	1-10
X	DE,A,26 55 369 (SCHERING A G) 8 June 1978 see page 10 ---	1-10
A	PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 102, no. 1, September 1990, pages 17-20, XP000568936 R.SCHMIECHEN ET AL.: "Close coorelation between behavioural response and binding in vivo for inhibitors of the rolipram-sensitive phosphodiesterase" see the whole document -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 1996

Date of mailing of the international search report

10.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Td. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE96/ 00257

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-3
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The definition of the medical use in the first claim is not clear since there is no known exhaustive list of diseases associated with activation of tumour necrosis factor.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No
PCT/DE 96/00257

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-3438839	24-04-86	AU-B- 4765390	03-05-90
		AU-B- 5095885	02-05-86
		WO-A- 8602268	24-04-86
		EP-A,B 0198919	29-10-86
		JP-A- 7061978	07-03-95
		JP-B- 7042229	10-05-95
		JP-T- 62501289	21-05-87

DE-A-2655369	08-06-78	AT-B- 357529	10-07-80
		AU-B- 519994	07-01-82
		AU-B- 3117577	07-06-79
		BE-A- 861451	02-06-78
		CA-A- 1097657	17-03-81
		CH-A- 635578	15-04-83
		FR-A,B 2372814	30-06-78
		GB-A- 1588639	29-04-81
		JP-C- 1385250	26-06-87
		JP-A- 53082777	21-07-78
		JP-B- 61054792	25-11-86
		LU-A- 78616	20-04-78
		NL-A- 7713153	06-06-78
		SE-B- 441446	07-10-85
		SE-A- 7713635	04-06-78
		SU-A- 888821	07-12-81
		US-A- 4186129	29-01-80

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PLI/DE 96/00257

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/42 A61K31/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE,A,34 38 839 (SCHERING A G) 24.April 1986 siehe das ganze Dokument ---	1-10
X	DE,A,26 55 369 (SCHERING A G) 8.Juni 1978 siehe Seite 10 ---	1-10
A	PSYCHOPHARMACOLOGY, Bd. 102, Nr. 1, September 1990, Seiten 17-20, XP000568936 R.SCHMIECHEN ET AL.: "Close coorelation between behavioural response and binding in vivo for inhibitors of the rolipram-sensitive phosphodiesterase" siehe das ganze Dokument -----	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29.April 1996

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

10.05.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Theuns, H

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-3
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Die Definition der therapeutischen Anwendung im ersten Anspruch ist nicht klar, weil keine erschöpfende Aufzählung der Krankheiten bekannt ist, welche durch Aktivierung des Tumornekrosefaktors vermittelt werden.
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCI/DE 96/00257

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-3438839	24-04-86	AU-B- 4765390	03-05-90
		AU-B- 5095885	02-05-86
		WO-A- 8602268	24-04-86
		EP-A,B 0198919	29-10-86
		JP-A- 7061978	07-03-95
		JP-B- 7042229	10-05-95
		JP-T- 62501289	21-05-87

DE-A-2655369	08-06-78	AT-B- 357529	10-07-80
		AU-B- 519994	07-01-82
		AU-B- 3117577	07-06-79
		BE-A- 861451	02-06-78
		CA-A- 1097657	17-03-81
		CH-A- 635578	15-04-83
		FR-A,B 2372814	30-06-78
		GB-A- 1588639	29-04-81
		JP-C- 1385250	26-06-87
		JP-A- 53082777	21-07-78
		JP-B- 61054792	25-11-86
		LU-A- 78616	20-04-78
		NL-A- 7713153	06-06-78
		SE-B- 441446	07-10-85
		SE-A- 7713635	04-06-78
		SU-A- 888821	07-12-81
		US-A- 4186129	29-01-80
